Aus der I. Medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. M. Schwab

EINFLUSS ERHÖHTER FETTSÄUREN AUF DIE WACHSTUMSHORMONSEKRETION DES MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bratzke, Hansjürgen

Hamburg

1975

Aus der I. Medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. M. Schwab

EINFLUSS ERHÖHTER FETTSÄUREN AUF DIE WACHSTUMSHORMONSEKRETION DES MENSCHEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bratzke, Hansjürgen

Hamburg

Referent: Prof. Dr. Hans-Jürgen Quabbe
Korreferent: Prof. Dr. Bruno Weber

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1.10.1975

Gliederung

A Wachstumshormon

1. Überblick S. 3 - 6
2. Regulationsmechanismen S. 6 - 9

B Eigene Untersuchungen

1. Methode S. 10 - 15
2. Versuchsanordnung S. 15 - 16
3. Ergebnisse S. 16 - 21

C Diskussion S. 21 - 24

D Literaturverzeichnis S. 26 - 32

Einfluß erhöhter Fettsäuren auf die Wachstumshormonsekretion beim Menschen

A Wachstumshormon

1. Überblick

Kenntnis von der Existenz des Hirnanhanges besaß man schon zu Zeiten Galens 200 n. Chr. Den lateinischen Namen Pituitaria, die Schleimbildende, gab man ihr in der Meinung, sie diene dazu, die Kehle mittels eines Schleimes feucht zu halten.

Zusammenhänge zwischen Hypophyse und Wachstum wurden erstmalig 1864 von WERGA erkannt. Der französische Neurologe PIERRE MARIE zeigte 1886 anhand mehrerer Fälle von Akromegalie, daß die Hypophyse für das Wachstum verantwortlich war (1).

Nach über 10 Jahre dauernden Versuchen veröffentlichten EVANS und LONG 1921 ihre Versuche mit Einspritzungen von wässrigen Vorderlappenextrakten und fanden dabei regelmäßig eine Beschleunigung des Wachstums.

Mit der Isolierung des menschlichen Wachstumshormones (Synonyma : Somatotropes Hormon = STH; Somatotropin; Human Growth Hormone = HGH) aus Hypophysen schafften LI und EVANS 1944 die Grundlage für die Erforschung der physikalischen, chemischen Eigenschaften, sowie seiner physiologischen Bedeutung.

Lange Zeit war die Messung nur durch biologische Methoden, bei denen zum Beispiel die Hormonaktivität an der Dickenzunahme der Tibiaepiphyse von hypophysektomierten Ratten gemessen wurde (sog. Tibia-Test) (2, 3) möglich und daher nur für große Substanzmengen brauchbar. Das Prinzip der radioimmunologischen Bestimmung (dessen Einzelheiten später erläutert werden sollen), hat für die physiologische Erforschung einen entscheidenden Wandel gebracht.

Mit der 1960 erstmals von YALOW und BERSON bei der Bestimmung von Insulin angewandten Methode (4), die 1963 UTIGER als Grundlage für die Bestimmung von STH diente (5) und die 1963 von GLICK weiter vervollkommnet wurde (6, 7), war es erstmals möglich, physiologische Plasmakonzentrationen des Hormons im Nanogrammbereich (1 ng = 10^{-9} g) zu bestimmen.

Ein bedeutender Schritt war 1966 die Aufklärung der Aminosäurensequenz des Hormones durch LI, LIU und DIXON (8, 9), der nach Korrektur 1971 (10) die Synthese des menschlichen Wachstumshormons folgte.

STH wird in den acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert und in den dort vorhandenen elektronenoptisch sichtbaren Granula gespeichert (11).

Seine Ausschüttung wird wahrscheinlich über den "growth hormone releasing factor" (GRF), ein Polypeptid, das aus der medianen Eminenz des Hypothalamus extrahiert werden kann (11, 12), vom Hypothalamus aus reguliert. GRF gelangt offensichtlich über die Pfortadergefäße des Hypophysenstiels in den Hypophysenvorderlappen (13, 14). Ein weiterer Faktor, der "somatotropin-release inhibiting factor" (SRIF) konnte isoliert werden; dieser soll ebenfalls vom Hypothalamus aus die STH Sekretion hemmen (15). Der Abbau des Hormons erfolgt durch unspezifische Enzyme (16), ein geringer Teil wird möglicherweise im Urin ausgeschieden (17).

STH ist wie die anderen Hormone des Hypophysenvorderlappens ein Polypeptidhormon. Es besteht aus einer unverzweigten Kette von

190 Aminosäuren (10), zwischen der 53. und 164. sowie zwischen der 181. und 188. Aminosäure besteht eine Sulfidbrücke.

Das Molekulargewicht beträgt 21.500. Die Halbwertzeit im Blut beträgt 25 Minuten (18); der Umsatz pro Minute (fractional turnover rate) liegt bei 2,8 %, die gesamte Tagesproduktion beim erwachsenen Menschen unter Standardbedingungen bei 3 - 5 mg (12). Die Basalwerte im Plasma schwanken zwischen 0 und 0,3 ng/ml (19).

Die Regulation der Wachstumshormonsekretion wird von einer Vielfalt von Faktoren wahrscheinlich über verschiedene Mechanismen bestimmt. Sie weist im Verlauf von 24 Stunden beträchtliche Schwankungen auf, die einerseits auf endogenen Rythmen beruhen, andererseits durch exogene Stimuli hervorgerufen werden können. Es besteht ein Geschlechtsunterschied, wobei die Frauen wahrscheinlich unter Östrogeneinfluß sowohl bei den Spitzenwerten als auch in ihrer Gesamtausschüttung höher liegen als das männliche Geschlecht (20, 21).

Zu den endogenen Rythmen gehört die Koppelung der STH Sekretion an die verschiedenen Schlafphasen. Vor allen Dingen in der Einschlafphase läßt sich eine erhöhte STH Sekretion beobachten; der dafür verantwortliche Mechanismus ist noch nicht bekannt (22).

Als exogene Stimuli sind eine Vielzahl von Faktoren bekannt. Aminosäuren (23, 24), Katecholamine bei gleichzeitiger Beta-Receptorenhemmung (16, 25), pyrogene Stoffe (26), Streßzustände und körperliche Arbeit (27, 28, 29, 30, 31), Fieber und Operation, länger dauerndes Fasten (32, 33), Pitressin und

Adenosin 3.5. cyclomonophosphat (34) sowie hypoglykämische Stoffwechselzustände (35) zählen zu den bekanntesten Stimuli.

A 2 Regulationsmechanismen

STH und Kohlehydratstoffwechsel

Grundlegende Forschungsergebnisse wurden 1964 von WEIL (36) veröffentlicht.

STH wirkt im Kohlehydratstoffwechsel antagonistisch zum Insulin (37). Bei vermehrtem Glucosangebot beginnt zunächst die Sekretion von Insulin, das die angebotenen Kohlehydrate in Form von Fett und Glycogen speichert. Bei wieder absinkendem Blutzucker beginnt die STH Sekretion, wobei zunächst zusammen mit dem noch vorhandenen Insulin die Eiweißsynthese gefördert wird. Weiter absinkende Glucosekonzentrationen bewirken bei sistierender Insulinsekretion eine vorwiegende STH Sekretion. Damit tritt die lipolytische Wirkung des Hormons in den Vordergrund (38). Durch vermehrtes Angebot von Acetyl-Coenzym-A und Citrat aus den freien Fettsäuren wird die Glykolyse gehemmt (39). Durch die Erschwerung der Glucoseverwertung steigt jetzt wieder die Glucosekonzentration im Blut an und es wird wiederum Insulin ausgeschüttet.

Bei ausreichend niedriger Glucosekonzentration erfolgt also eine einmalige, starke STH Ausschüttung (35). Aber auch die Hemmung des intracellulären Glucoseverbrauches, die z. B. durch Gabe von 2-Deoxy-Glucose erreicht werden kann, ruft ohne Erniedrigung des Glucoseplasmablutspiegels eine vermehrte STH Sekretion hervor (27).

Auch durch Stimulation der endogenen Insulinsekretion und damit Erniedrigung des Glucosespiegels (zum Beispiel durch ein Sulfonylharnstoffderivat) läßt sich eine STH Sekretion stimulieren.

Die STH Sekretion scheint also dann einzutreten, wenn entweder das intracelluläre Glucoseangebot zu niedrig liegt oder die Glucoseverwertung gestört ist (38, 40).

Andererseits übt die Erhöhung der Blutglucosewerte eine hemmende Wirkung auf die STH Sekretion aus (18).

STH und Eiweißstoffwechsel

Die grundlegenden Untersuchungen wurden von EVANS und LONG (41) durchgeführt.
Unter dem Einfluß von STH kommt es zum verstärkten Transport von Aminosäuren durch die Zellmembran in die Zelle (42), die intracelluläre Eiweißsynthese wird gesteigert (43). Die Synthese der verschiedenen RNS-Typen wird beeinflußt; die DNS-Synthese wird gesteigert (44, 45). Da auch die Mitoserate gesteigert wird, kann man diese Vorgänge als Grundlage für das Wachstum ansehen (46).

Als äußeres Zeichen dieser gesteigerten Proteinsynthese kommt es unter anderem zur Stickstoffretention und zum Absinken der Harnstoffkonzentration im Serum (37, 47, 48).

Bewirkt vermehrtes STH Angebot eine gesteigerte Proteinsynthese, wird andererseits bei vermehrtem Aminosäurenangebot (insbesondere durch intravenöse Gabe von Arginin) eine ähnlich starke STH Sekretion wie bei Hypoglykämie bewirkt (21, 23, 24).

Das Wachstum kommt nicht allein unter dem Einfluß von STH zustande, vielmehr scheint Wachstumshormon eine Reihe weiterer Faktoren zu stimulieren. Bekannt ist z. B. das Somatomedin mit drei Untergruppen (49), das den Einbau von Sulfaten in die Chondroitinschwefelsäure beim Knorpelwachstum steuert.

STH und Fettstoffwechsel

Durch relativ hohe STH-Gaben läßt sich in vitro am isolierten Fettgewebe eine lipolytische Wirkung durch Hydrolyse der Triglyceride im Depotfett nachweisen (50, 36, 39, 51, 52, 53). Diese Lipolyse kann durch gleichzeitige Gabe von Glucose und Insulin gehemmt werden.
Auch bei im physiologischen Bereich erhöhten STH-Gaben läßt sich an isolierten Fettzellen die lipolytische Wirkung nachweisen, allerdings nur bei gleichzeitiger Glucokortikoidgabe (54).

Die Vorgänge, die sich im einzelnen bei der Lipolyse abspielen, sind nicht in ihrem ganzen Umfang erforscht. Die durch die Lipolyse entstehenden freien Fettsäuren werden in der Leber in Ketonkörper umgewandelt, die dann von der Muskulatur zur Energiedeckung herangezogen werden können (39). In der Peripherie wird die Oxydation der freien Fettsäuren verstärkt (52, 55).

Die STH-Ausschüttung tritt somit einem Mangel an Energieträgern aus dem Kohlehydratstoffwechsel durch Mobilisierung der Energiereserve aus den Fettdepots und Umstellung des Stoffwechsels auf den Verbrauch von freien Fettsäuren entgegen.

Auf viele andere Wirkungen des STH, deren Mechanismen zum großen Teil weniger gut untersucht sind, soll an dieser Stelle

nicht näher eingegangen werden. Zu erwähnen ist der Einfluß auf den Mineralstoffwechsel (Kalzium, Phosphor), die synergistische Wirkung mit anderen Hormonen (Luteotropes Hormon, Testosteron, Adrenokortikotropes Hormon) (56, 57), der Einfluß auf die Nierenfunktion (Steigerung der Bromsulphtalein-, Inulin-, Kreatinin- und PAH-Clearence).

Verschiedene Krankheitsbilder, die mit der Überproduktion (Gigantismus, Akromegalie) (58) und der verminderten STH Sekretion (hypophysärer Zwergwuchs) einhergehen, sind bekannt.

Während die lipolytische Aktivität von STH bereits seit längerem bekannt ist und untersucht wurde (50, 52), wird die Möglichkeit eines Einflusses erhöhter freier Fettsäuren im menschlichen Plasma auf die STH-Produktion erst seit einiger Zeit diskutiert. BLACKARD et al. fanden zuerst beim Affen und später beim Menschen eine Hemmung der STH Sekretion nach vorheriger Stimulation durch erhöhte freie Fettsäurenkonzentrationen (59, 60). Dagegen konnte in anderen Untersuchungen kein Einfluß auf die STH Sekretion festgestellt werden (19, 61, 62, 63).

Unsere Untersuchungen gingen von dem Leitgedanken aus, ob eine einem feed-back-mechanismus entsprechende Kontrolle der STH Sekretion durch die Erhöhung der freien Fettsäuren (FFS) zugrunde liegt und der Versuch, den Mechanismus dieser Rückkoppelung aufzuzeigen.

Es ergaben sich folgende Fragen:

a) ist die Erhöhung der freien Fettsäuren, unabhängig von der Methode, mit einer Hemmung der STH Sekretion verbunden?

b) bewirkt die Erhöhung der freien Fettsäuren eine Änderung der basalen STH Sekretion?

Wir untersuchten den Effekt von verschiedenen Methoden der freien Fettsäurenerhöhung (Lipidinfusion mit Heparin, Noradrenalininfusion) auf die durch Hypoglykämie induzierte STH Sekretion.

Noradrenalin erhöht die freien Fettsäuren im Plasma durch Stimulation der intracellulären Lipolyse im Fettgewebe (64). Lipide in Verbindung mit Heparin lassen die freien Fettsäurespiegel durch Aktivierung der Lipoproteinlipase und ihrer Ausschüttung in den Blutkreislauf ansteigen (65). Ein Einfluß des Heparins auf die STH-Sekretion scheint nach bisherigen Untersuchungen ausgeschlossen (60).

B Eigene Untersuchungen

1. Methoden

Die Untersuchungen wurden an neun gesunden männlichen Versuchspersonen durchgeführt.

Tabelle 1

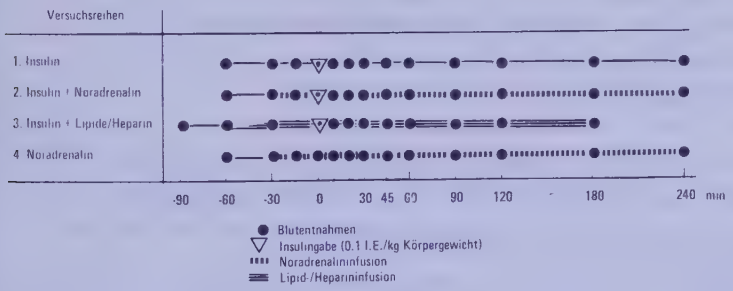
Alter, Geschlecht, Größe und Abweichung vom Idealgewicht für Versuchspersonen

Alter (Jahre)	Größe (cm)	Idealgewicht + (%)
24,6 (21-32)	174,2 (168-190)	+ 0,9 (-8/+10)

+Statistical Bulletin of the Metropolitan Live Insurance Co. 40 (1959) in Documenta Geigy, Wissenschaftl. Tabellen 6. Ausg.

Es wurden nur Versuchspersonen berücksichtigt, bei denen Stoffwechselkrankheiten weder bei ihnen selbst noch in der näheren Verwandtschaft bekannt waren.
Mit jeder Versuchsperson wurden insgesamt vier Versuche durchgeführt, der Zeitraum zwischen den einzelnen Versuchen betrug mindestens zwei Tage.
Die Versuchspersonen waren aufgefordert worden, vor Versuchsbeginn eine Mindestschlafdauer von acht Stunden einzuhalten. Nach einem durchschnittlichen Abendbrot am Vorabend war bis zum Versuchsende keinerlei Nahrung, Kaffee, Tee, Alkohol oder Nikotin erlaubt. Versuchsbeginn und Versuchsdauer sind aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2



Bei Versuchsbeginn wurde in die Cubitalvene des rechten und des linken Armes nach vorheriger Lokalanästhesie mit 1%iger Procainlösung je eine Plastikverweilkanüle eingelegt, die zur Blutentnahme beziehungsweise zur Infusion diente. Um ein Verlegen des Kanülenlumens zu vermeiden, wurde zwischen den Blutentnahmen 0,9%ige NaCl-Lösung langsam infundiert.

Die Erhöhung der freien Fettsäuren wurde in der einen Versuchsreihe über eine Stimulation der intracellulären, hormonabhängigen Lipolyse mittels Noradrenalin, in der anderen durch Stimulation der extrazellulären, hormonunabhängigen Lipolyse durch direkte Zufuhr von Lipiden und Heparin erreicht. Noradrenalin wurde über eine Infusorpumpe mit konstanter Geschwindigkeit infundiert. Pro Minute wurden 18 µg gegeben, was einer Menge 54 µg vor Insulingabe und einer Gesamtdosis von 486 µg entspricht.

Lipofundin® * wurde aus einer Infusionstropfflasche (zur Vermeidung von Unverträglichkeitserscheinungen nach halbstündiger Steigerungszeit von 2 g auf 12 g pro Stunde) mit einer konstanten Tropfzahl gegeben, wobei vor Insulingabe 9,5 g Lipide und insgesamt 45,5 g gegeben wurden, was einer Flüssigkeitsmenge von 455 ml Lipofundin® entspricht. Zu je 500 ml Lipofundin® wurden vor Infusionsbeginn 5000 I.E. Heparin hinzugegeben.

Die Stimulation der STH Sekretion wurde durch Insulin induzierte Hypoglykämie erreicht (35). Die Hypoglykämie wurde durch schnelle intravenöse Injektion von 0,1 I.E. Altinsulin pro kg Körpergewicht bewirkt.
Die Blutabnahmezeiten sind aus Tabelle 2 ersichtlich. Es wurden jeweils 10 ml Blut aus der Cubitalvene in ein heparinisiertes Zentrifugenglas gegeben, von denen 0,2 ml sofort zur Blutzuckerbestimmung entnommen wurden. Anschließend wurde das Röhrchen 10 Minuten lang bei 3.000 Umdrehungen pro

* Lipofundin®
(B. Braun Melsungen, Deutschland)
100 g Baumwollsamenöl
7,5g Soya Phosphatide
50 g d-sorbit
585mg dl-alpha-tocopherol
in 1000 ml einer Öl/Wasser Emulsion entsprechend 1200 Cal.

Minute zentrifugiert. Vom Überstand wurden 2 ml zur Bestimmung der freien Fettsäuren in mit Extraktionsgemisch gefüllte Glaskolben gegeben. Weitere 2 ml wurden bis zur radioimmunologischen Bestimmung von STH sofort bei minus 20° C eingefroren.

Bestimmungsmethoden:

Blutzucker: Die Glucose wurde enzymatisch mit der GOD-Methode (Böhringer Mannheim GmbH Biochemica TC-M-II) bestimmt. Jeder Wert wurde vierfach gemessen. Die durchschnittliche Fehlerbreite dieser Methode liegt unter ± 5 %.

Freie Fettsäuren: Die freien Fettsäuren wurden nach der einfachen Extraktionsmethode von DOLE und MEINERTZ (66) bestimmt. Sofort nach Zentrifugation des frischen Blutes wurden 2 ml in einen vorbereiteten, weitgehend luftdichten Glaskolben gegeben, der mit dem Extraktionsgemisch aus Schwefelsäure, Heptan und Isopropylalkohol gefüllt war. Dann wurde der Kolben 5 Minuten lang geschüttelt.

Spätestens 2 Tage nach der Extraktion wurden die Konzentrationen in Doppelwerten bestimmt. Nach vorherigen Versuchen waren bei dieser Bestimmungsmethode keine alterungsbedingten Veränderungen der freien Fettsäurewerte zu erwarten.

Wachstumshormon: Die Bestimmung der STH Konzentrationen erfolgte durch radioimmunologische Bestimmung nach dem Prinzip von YALOW und BERSON (4).

Das Prinzip geht von der Eigenschaft der Proteohormone aus, als Antigene bei parenteraler Applikation spezifische Antikörper gegen dieses artfremde Eiweiß zu erzeugen. Bringt man diese Antikörper erneut mit dem Antigen zusammen, entsteht ein Antigen-Antikörperkomplex.

Da wegen der kleinen im Serum vorhandenen Mengen diese Reaktion nicht direkt meßbar ist, wird zu dem zu messenden Hormon eine begrenzte Menge radioaktiv markiertes Hormon hinzugegeben, das ebenfalls mit den Antikörpern reagiert.

Da nur eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen an den Antikörpern zur Verfügung steht, wird das markierte Hormon umso weniger Platz am Antikörper finden, je mehr unmarkiertes Hormon ursprünglich im Serum war. Das Maß für die vorhandene Menge unmarkierten Hormons ist das Verhältnis des freigebliebenen zum antikörpergebundenen markierten Hormon. Anhand einer Standardkurve kann die absolute Menge Hormon errechnet werden.

Da der Antikörperkomplex in dieser geringen Konzentration gelöst vorliegt, kann die Trennung des antikörpergebundenen vom freien markierten Hormon nicht durch Zentrifugieren erreicht werden, sondern erfolgt durch verschiedene Verfahren, wie Elektrophorese, Chromatographie, Ionenaustausch, Salzfällung oder Differentialabsorption (6, 64, 67).

In den in dieser Arbeit durchgeführten Bestimmungen wurde ein zweiter Antikörper, der alle im System vorhandenen Gammaglobuline erfaßt, hinzugegeben. Dadurch kommt es zu einer zweiten Antikörperantigenreaktion, wobei das antikörpergebundene Hormon gefällt wird, während das freie im Überstand bleibt. Dieses kann dann anschließend durch Zentrifugieren oder Filtrieren abgetrennt werden (68, 69).

Die Markierung des STH bei diesen Bestimmungen wurde mit J^{125} nach der Chloramin-T Methode von GREENWOOD et al. (6) vorgenommen. Das markierte Hormon wurde durch Gel-Filtration auf Sephadex-75 nachgereinigt.

Die Sensibilität der Methode liegt bei 0,5 ng STH pro ml Plasma beziehungsweise 25 pg STH absolut. Der für acht Standardkurven berechnete Präzisionsindex Lambda ($\lambda = \frac{Sb}{b}$; b =Regressionskoeffizient, Sb = dessen Standardabweichung) liegt zwischen 0,0069 und 0,0962. Die Wiederfindung und Reproduzierbarkeit bei dieser Methode sind als gut zu bezeichnen (68). Mit wenigen Ausnahmen wurden die Proben von allen Versuchen einer Versuchsperson in einem Ansatz bestimmt.
Bei der statistischen Auswertung nach dem Student-T-Test wurden alle STH Werte unter 0,5 ng als 0,0 ng pro ml berechnet.

2 Versuchsanordnung

1. Basisversuch mit alleiniger Insulingabe:

   Durch schnelle intravenöse Injektion von 0,1 I.E. Altinsulin pro kg Körpergewicht wurde bei allen Versuchspersonen eine ausreichende Hypoglykämie erzielt. Der Abfall des Blutzuckerspiegels betrug mindestens 50% des Ausgangswertes, der niedrigste Blutzuckerwert lag in allen Fällen unter 35 mg%.

2. Erhöhung der freien Fettsäuren durch Noradrenalin und Insulingabe:

   Bei den gleichen Versuchspersonen wurde an einem anderen Versuchstag der freie Fettsäurespiegel im Plasma 30 Minuten vor Insulingabe durch intravenöse Infusion von Noradrenalin erhöht. Diese Infusion wurde bis zum Versuchsende fort-

gesetzt. Menge und Methode der Insulingabe entsprachen denen der Versuchsanordnung Punkt 1.

3. Erhöhung der freien Fettsäuren durch Lipide + Heparin und Insulingabe:

   An einem dritten Versuchstag erhielten die Versuchspersonen eine Lipidinfusion in einer Dosis von 12 g pro Stunde (200 mg pro Minute) plus 5000 I. E. Heparin eine Stunde vor der Insulininjektion. Die Infusion wurde bis zum Versuchsende fortgesetzt. Menge und Methode der Insulingabe entsprachen denen der Versuchsanordnung Punkt 1 und 2.

4. Kontrollversuch mit alleiniger Noradrenalininfuison:

   An einem vierten Versuchstag wurde bei gleicher Versuchsanordnung allen Versuchspersonen Noradrenalin infundiert. Insulin wurde hierbei nicht gegeben.

Der Kontrollversuch wurde bei fast allen Versuchspersonen als erster ausgeführt, die anderen drei Versuchsarten wurden in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführt, so daß jede Anordnung gleich oft an erster, zweiter oder dritter Stelle lag.

B 3 Ergebnisse:

Versuchsreihe 1 (Insulin):
Nach der intravenösen Gabe von Altinsulin erfolgte ein Blutzuckerabfall von $84 \pm 10{,}4$ auf $29 \pm 7{,}3$ mg%. Der tiefste Wert war nach 30 Minuten erreicht. Bei allen Versuchspersonen fiel der Blutzuckerspiegel unter 35 mg%, der absolute Abfall betrug mehr als 40 mg% (Abb. 1).

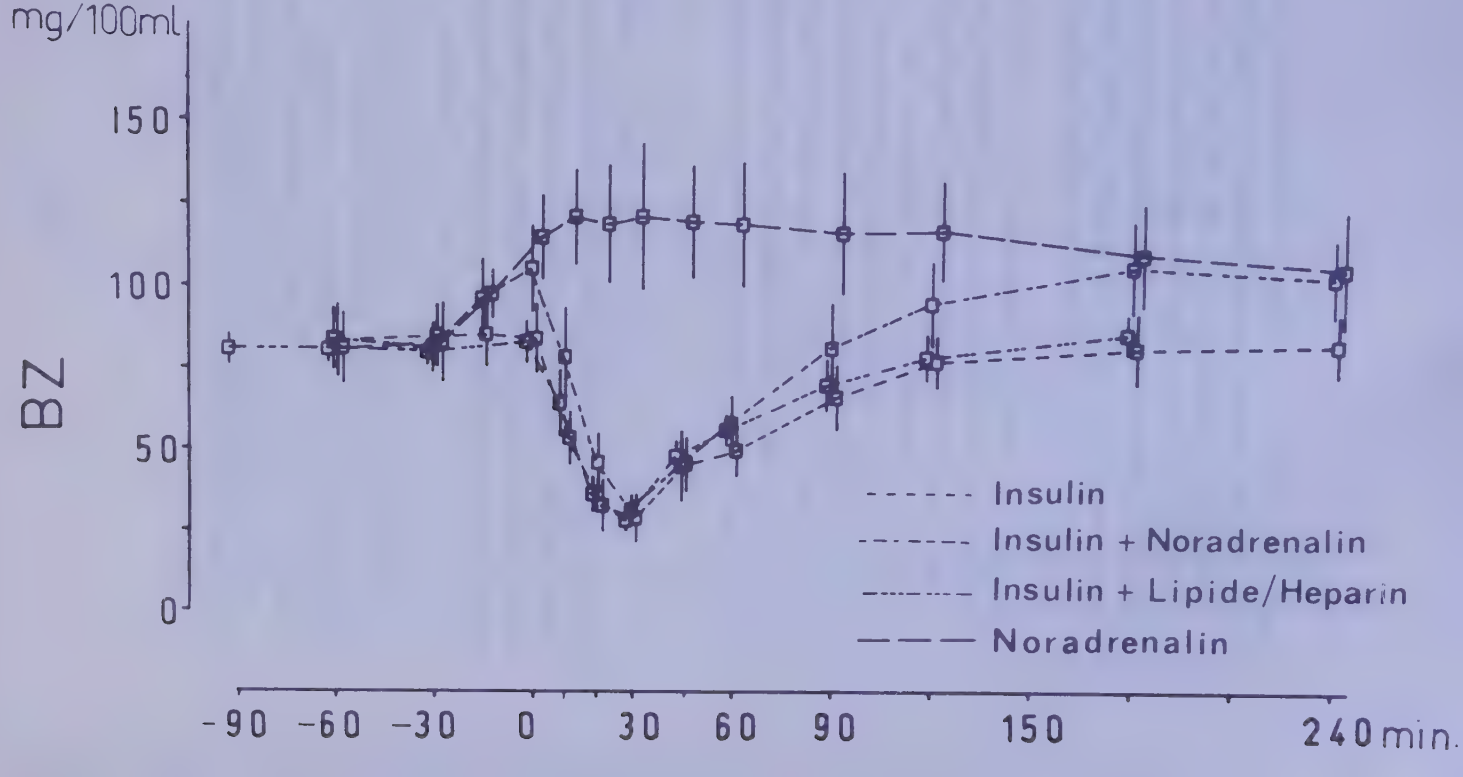
Nach dem Abfall stiegen die Blutzuckerwerte langsam wieder an und hatten nach zwei Stunden fast die Ausgangswerte erreicht. Die freien Fettsäuren fielen von einem Ausgangswert von 567±300 µEq/l auf ein Minimum von 285±89 µEq/l nach dreißig Minuten. Danach erfolgte ein langsamer Anstieg, die Ausgangswerte waren nach 150 Minuten erreicht; danach lagen die Werte bis zum Versuchsende ansteigend höher als ihre Ausgangswerte (Abb. 2).

Die STH Konzentration, die bis zur Insulininjektion im Bereich von 1 ng/ml lag, begann 25 Minuten nach der Insulingabe innerhalb von 60 Minuten auf ein Maximum von 32,6±19,4 ng/ml anzusteigen, um danach kontinuierlich abzufallen und nach 240 Minuten den Ausgangswert wieder zu erreichen (Abb. 3).

Versuchsreihe 2
(Insulin und Erhöhung der freien Fettsäuren durch Noradrenalin):
Die Blutzuckerwerte stiegen, bedingt durch die Noradrenalingabe, zunächst auf die Werte von 105±13,1 mg% an und fielen dann nach Insulingabe auf ein Minimum von 32±4,5 mg% nach 30 Minuten ab. Der absolute Abfall war damit größer als in Versuchsreihe 1, der niedrigste Wert lag dagegen um 3 mg% höher. Nach dem Minimum stiegen die Blutzuckerwerte etwas schneller als in Versuchsreihe 1 an und lagen am Versuchsende etwa um 15 mg% höher als zu Versuchsbeginn (Abb. 1).

Die freien Fettsäuren stiegen nach Beginn der Noradrenalininfusion innerhalb von 30 Minuten von 563± 318,2 µEq/l auf 1.404±533,3 µEq/l zum Zeitpunkt der Insulininjektion. Danach fielen sie innerhalb von 30 Minuten auf 516±165,5 µEq/l ab und stiegen dann auf Werte, die mit 1.666±460,6 µEq/l nach 240 Minuten weit über den Ausgangswerten lagen. Der absolute Abfall der freien Fettsäuren war damit höher als in Versuchs-

Abb.1

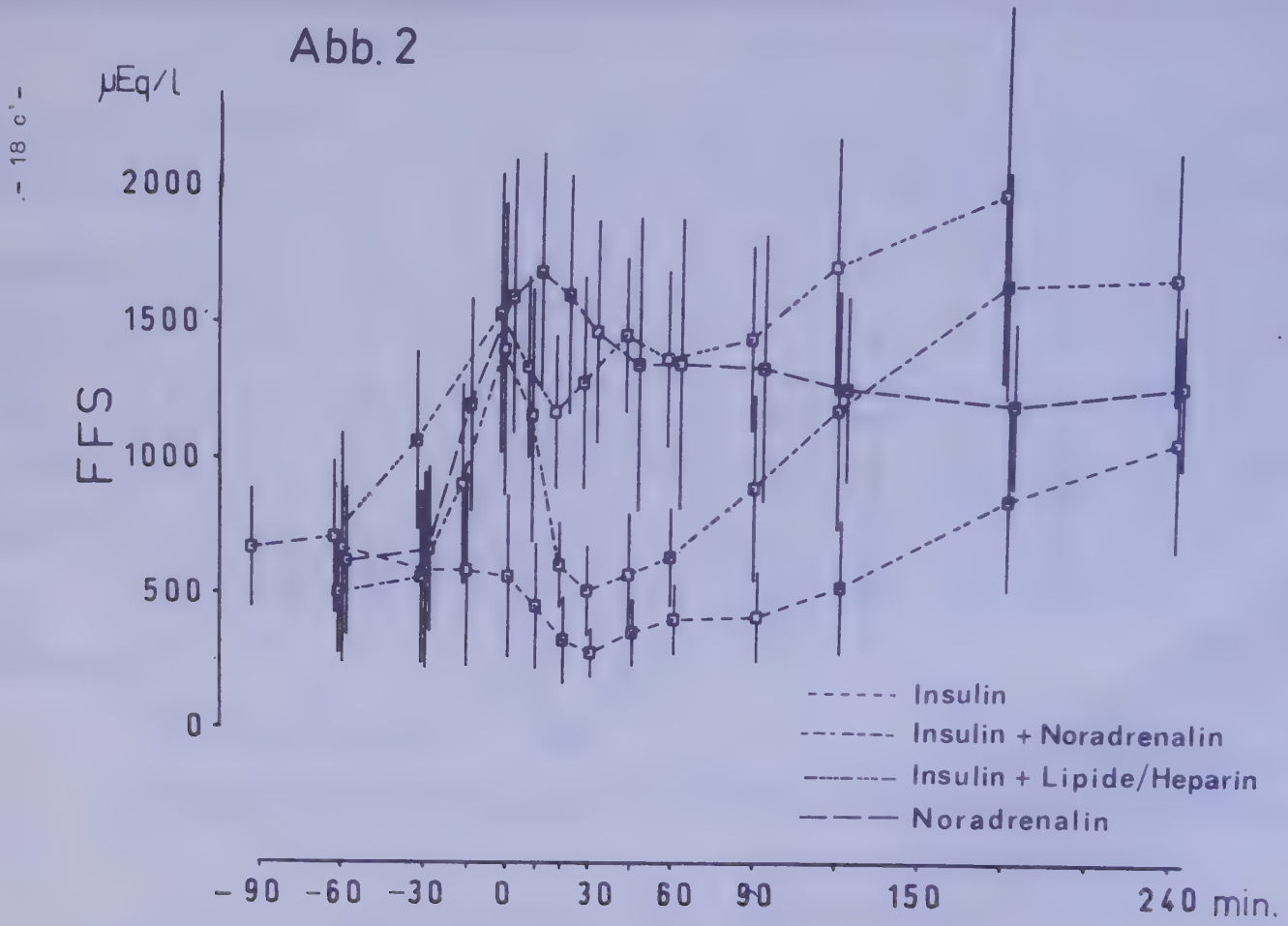

mg/100ml
150
100
50
0
BZ
Insulin
Insulin + Noradrenalin
Insulin + Lipide/Heparin
Noradrenalin
-90
-60
-30
0
30
60
90
150
240 min.

Mittelwerte (M) mit Standardabweichung (s) und Signifikanzen (p)

BLUTZUCKER (mg/ 100 ml)

Abnahmezeiten (min.)		-90	-60	-30	-15	0	10	20	30	45	60	90	120	180	240
INSULIN	M	----	83.6	84.9	85.3	84.0	53.5	32.8	28.9	45.5	49.7	66.0	76.9	80.5	81.4
	s	----	10.9	9.5	9.8	10.4	8.1	7.9	7.3	8.2	7.8	9.8	7.8	10.6	9.4
INSULIN/ NORADRENALIN	M	----	83.9	81.2	96.2	105.3	78.4	46.0	31.6	45.1	58.2	81.1	94.6	105.4	101.8
	s	----	9.3	7.5	12.0	13.1	15.1	9.0	4.5	10.7	8.4	13.7	12.7	13.8	11.6
Signifikanz	p-1	----	Ns	Ns	Ns	0.0025	0.0025	0.005	Ns	Ns	Ns	0.0125	0.005	0.0025	0.0025
INSULIN/ LIPIDE + HEPARIN	M	81.0	80.9	80.0	----	83.2	64.4	36.4	28.3	48.0	56.0	69.7	78.1	84.9	----
	s	4.7	3.9	3.8	----	6.4	10.1	5.3	3.2	4.6	4.6	7.8	6.9	5.9	----
Signifikanz	p-2	----	Ns	Ns	----	Ns	0.025	Ns	Ns	Ns	Ns	0.025	Ns	Ns	----
Signifikanz	p-3	----	Ns	Ns	----	0.0025	0.025	0.025	Ns	Ns	Ns	Ns	0.005	0.0025	----
NORADRENALIN	M	----	81.0	82.0	97.6	114.8	121.0	118.9	121.2	119.6	118.8	116.2	116.7	109.1	104.4
	s	----	10.7	12.0	7.3	12.7	14.3	17.8	22.0	17.0	18.8	18.3	14.9	15.4	17.5
Signifikanz	p-4	----	Ns	Ns	0.01	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0025	0.005
Signifikanz	p-5	----	Ns	Ns	Ns	Ns	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0025	0.005	Ns	Ns
Signifikanz	p-6	----	Ns	Ns	----	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0025	----

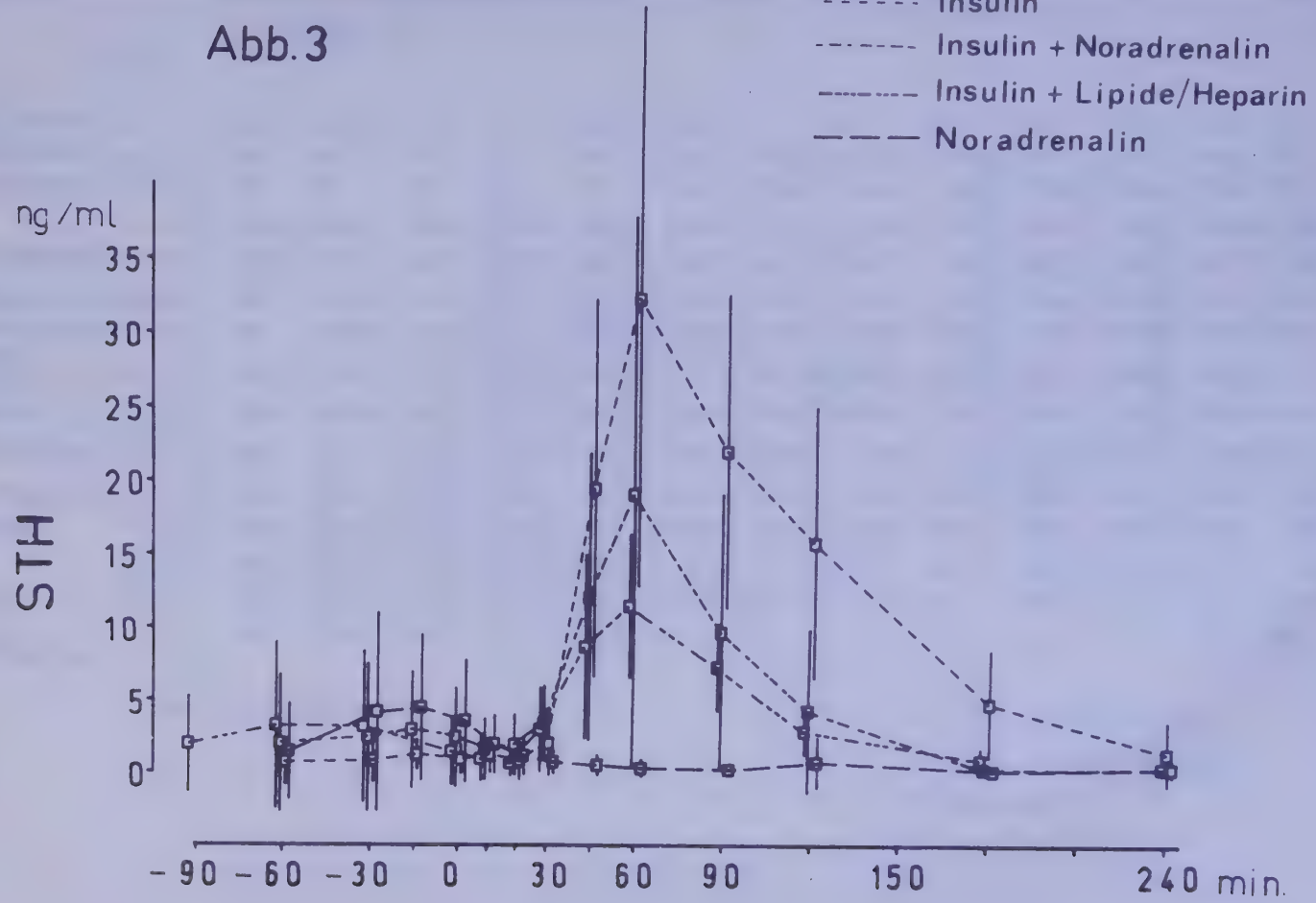
Abb. 2


µEq/l
- 18 o' -
2000
1500
1000
500
0
FFS
Insulin
Insulin + Noradrenalin
Insulin + Lipide/Heparin
Noradrenalin
- 90
-60
-30
0
30
60
90
150
240 min.

FREIE FETTSÄUREN (µEq/ l)

Abnahmezeiten (min.)		-90	-60	-30	-15	0	10	20	30	45	60	90	120	180	240
INSULIN	M	----	670.9	589.0	588.9	566.9	457.0	331.1	284.6	360.4	410.5	420.5	530.9	852.1	1063.6
	s	----	424.6	362.8	355.4	300.4	230.2	160.0	89.0	122.7	128.9	166.0	248.0	333.5	398.4
INSULIN/	M	----	506.4	563.1	908.0	1404.5	1162.7	610.2	515.7	575.8	641.6	898.1	1184.9	1642.6	1666.3
NORADRENALIN	s	----	226.1	318.2	367.5	533.3	465.6	156.6	165.5	225.5	180.3	342.8	436.5	414.0	460.6
Signifikanz p-1		----	Ns	Ns	Ns	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.025	0.01	0.0025	0.0025	0.0025	0.01
INSULIN/	M	671.7	712.9	1069.0	----	1537.0	1339.9	1175.9	1283.5	1459.2	1372.7	1446.9	1712.1	1973.6	----
LIPIDE + HEPARIN	s	219.1	281.2	326.7	----	510.5	331.0	278.9	386.7	282.0	320.8	338.0	468.5	685.7	----
Signifikanz p-2		----	Ns	0.0005	----	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0025	----
Signifikanz p-3		----	Ns	0.0005	----	Ns	Ns	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.005	0.025	Ns	----
NORADRENALIN	M	----	623.1	667.3	1200.6	1598.4	1688.9	1606.4	1471.1	1351.4	1354.3	1338.7	1262.3	1201.6	1268.3
	s	----	274.4	304.6	390.6	500.4	433.6	435.9	405.6	536.0	531.0	488.2	338.2	302.8	300.4
Signifikanz p-4		----	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.0005	0.025	Ns
Signifikanz p-5		----	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0.0005	0.0005	0.0025	0.0025	0.025	Ns	0.025	Ns
Signifikanz p-6		----	Ns	0.0125	----	Ns	0.025	0.025	Ns	Ns	Ns	Ns	0.025	0.01	----

Abb.3


Insulin
Insulin + Noradrenalin
Insulin + Lipide/Heparin
Noradrenalin
ng/ml
STH
35
30
25
20
15
10
5
0
-90
-60
-30
0
30
60
90
150
240 min.

SOMATOTROPES HORMON (ng/ml)

Abnahmezeiten (min.)		-90	-60	-30	-15	0*	10	20	30	45	60	90	120	180	240
INSULIN	M	----	0.7	0.8	1.2	0.9	1.2	0.8	2.0	19.4	32.2	21.9	15.7	4.7	1.3
	s	----	1.6	1.5	1.0	1.0	1.2	1.3	2.2	12.8	19.4	10.6	9.2	3.7	2.2
INSULIN/	M	----	2.0	2.4	2.9	2.4	1.6	1.9	3.4	12.0	19.9	9.6	4.2	0.2	0.3
NORADRENALIN	s	----	4.7	5.1	4.0	3.4	2.1	2.1	2.6	9.8	18.7	9.4	5.6	0.4	0.5
Signifikanz p -1		----	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0.025	0.01	0.005	Ns
INSULIN/	M	1.9	3.2	3.1	----	1.4	0.9	0.6	2.9	8.6	11.4	7.2	2.8	0.8	----
LIPIDE + HEPARIN	s	3.3	5.7	5.2	----	2.3	1.5	0.9	2.9	6.3	4.9	3.0	1.6	0.8	----
Signifikanz p -2		----	Ns	Ns	----	Ns	Ns	Ns	Ns	0.025	0.01	0.0025	0.0025	0.01	----
Signifikanz p -3		----	Ns	Ns	----	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0.025	----
NORADRENALIN	M	----	1.4	4.1	4.4	3.5	1.9	1.1	0.7	0.5	0.3	0.2	0.7	0.1	0.3
	s	----	3.3	6.8	5.0	4.2	2.0	1.3	0.8	0.7	0.6	0.4	1.7	0.3	0.6
Signifikanz p -4		----	Ns	Ns	0.025	Ns	Ns	Ns	Ns	0.0025	0.0005	0.0005	0.0005	0.0025	Ns
Signifikanz p -5		----	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	Ns	0.01	0.005	0.01	0.01	Ns	Ns	Ns
Signifikanz p -6		----	Ns	Ns	----	Ns	Ns	Ns	0.025	0.0025	0.0005	0.0005	0.025	0.025	----

Erklärung:

Signifikanzen:
- p-1 Insulin: Insulin/Noradrenalin
- p-2 Insulin: Insulin/Lipide + Heparin
- p-3 Insulin/Noradrenalin: Insulin/Lipide + Heparin
- p-4 Noradrenalin: Insulin
- p-5 Noradrenalin: Insulin/Noradrenalin
- p-6 Noradrenalin: Insulin/Lipide + Heparin

Ns Nicht signifikant

* Zeitpunkt der Insulininjektion

reihe 1, die Werte lagen aber absolut gesehen zu jedem Zeitpunkt signifikant höher (Abb. 2).

Die STH Werte lagen vor der Insulininjektion insgesamt gesehen um etwa 1 ng/ml höher als in Versuchsreihe 1, stiegen nach der Insulingabe auf ein Maximum von 19,0±18,7 ng/ml nach 60 Minuten an. Der Anstieg war damit signifikant kleiner als bei dem Kontrolltest (90 Minuten $p < 0,025$; 120+180 Minuten $p < 0,01$; 45+60 Minuten nicht signifikant) ($p < 0,1$). Die Werte fielen dann innerhalb von 120 Minuten wieder ab und erreichten bereits nach 180 Minuten wieder ihre Ausgangshöhe (Abb. 3).

Versuchsreihe 3
(Insulin und Erhöhung der freien Fettsäuren durch Lipofundin mit Heparin):
Die Blutzuckerwerte blieben bis zur Insulininjektion durch die Lipidgabe unbeeinflußt und fielen nach der Injektion von 83±6,4 mg% auf 28±3,2 mg% nach 30 Minuten ab. Danach stiegen sie auf Werte an, die etwas über denen von Versuchsreihe 1 und deutlich unter denen von Versuchsreihe 2 lagen (Abb. 1).

Die freien Fettsäuren stiegen nach Beginn der Lipidinfusion innerhalb von 60 Minuten von 713±281,2 µEq/l auf 1.537±510 µEq/l, fielen nach der Insulingabe innerhalb von 20 Minuten auf 1.176±279 µEq/l ab und stiegen im weiteren Verlauf bis zu einem Maximum von 1.974±286 µEq/l nach 180 Minuten an. Die freien Fettsäurenplasmaspiegel lagen damit signifikant höher als die des Kontrolltestes (Versuchsreihe 1) und vor allem in der Zeit nach der Insulingabe auch signifikant über denen der Versuchsreihe 2 (Abb. 2).

Die STH Werte zeigten bei dieser Versuchsreihe einen leichten Anstieg nach 30 Minuten mit Werten um 3 ng/ml, sanken aber bis zum Zeitpunkt der Insulininjektion wieder auf 1,4 ng/ml ab, um danach innerhalb von 60 Minuten auf ein Maximum von 11,4±4,9 ng/ml anzusteigen. Die Werte lagen damit signifikant niedriger als bei den Kontrolltests (45 Minuten $p < 0,025$; 60 Minuten $p < 0,01$; 90 + 120 Minuten $p < 0,0025$; 180 Minuten $p < 0,001$). Die Werte lagen auch noch niedriger als bei Versuchsreihe 2, wobei allerdings nur der 180-Minuten Wert ($p < 0,025$) signifikant verschieden war (Abb. 3).

Versuchsreihe 4
(Noradrenalininfusion):
Die Blutzuckerwerte stiegen nach Beginn der Noradrenalininfusion innerhalb von 40 Minuten von 83±6,4 mg% auf 121±22,0 mg% an und fielen dann langsam auf 104±17,5 mg% zum Versuchsende (Abb. 1).

Die freien Fettsäuren stiegen innerhalb von 40 Minuten auf ein Maximum von 1.689±434 µEq/l (Ausgangswert 667±219 µEq/l) und fielen dann trotz fortlaufender Noradrenalininfusion gegen Versuchsende auf 1.268±300 µEq/l ab (Abb. 3).

Die STH Werte stiegen nach Versuchsbeginn bis zu einem Maximum von 4,4±5,0 ng/ml 45 Minuten nach Versuchsbeginn an und fielen dann innerhalb von 45 Minuten auf Werte um 1,0 ng. Sie blieben dann bis zum Versuchsende unverändert niedrig (Abb. 4).

C Diskussion

Menschliches Wachstumshormon greift, wie beschrieben, im intermediären Stoffwechselgeschehen an verschiedenen Stellen an. Viele Regelmechanismen, wie zum Beispiel der Glucose- und Aminosäurestoffwechsel im Zusammenhang mit dem Wachstumshormon sind weitgehend aufgedeckt, andere Zusammenhänge bisher nur bruchstückhaft geklärt.

Mehr als bei den anderen Hypophysenvorderlappenhormon fällt beim STH der enge Zusammenhang zum Insulin auf, dessen Antagonisten es im Bezug auf den Glucosestoffwechsel darstellt, mit dem es aber andererseits im Proteinstoffwechsel synergistisch wirkt. Die gleichen bedeutenden Stoffwechselvorgänge, die bei der Sekretion von Insulin eine Rolle spielen, wie Aminosäuren-, Glucose- oder freie Fettsäurenerhöhung bzw. -erniedrigung spielen auch bei der Sekretion von STH eine Rolle.

Eine lipolytische Aktivität des STH ist nach bisherigen Untersuchungsergebnissen anzunehmen. Dagegen ist die Frage, ob Fettsäuren im menschlichen Plasma auf die STH Sekretion einen Einfluß haben, umstritten. Bei Erniedrigung der freien Fettsäuren, sei es vom Normalspiegel oder von erhöhten Werten auf die Ausgangsbasis zurück, konnte bei genügend langer Meßzeit (zwei bis drei Stunden) eine signifikante STH Sekretion festgestellt werden. Auch bei gleichzeitiger Glucosegabe wurde trotz erhöhter Blutzuckerspiegel eine signifikante STH Sekretion nach FFS Erniedrigung gefunden (70). Offensichtlich ist also nicht allein der Energiemangel in Form eines verminderten Glucoseangebotes allein verantwortlich für die Stimulierung der Wachstumshormonsekretion.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob in Form eines negativen Rückkoppelungsmechanismus eine Erhöhung der

freien Fettsäuren einen Einfluß auf die STH Sekretion ausübt.

Da die Basalsekretion des STH zu gering ist, um signifikante Änderungen messen zu können, mußte zunächst die STH Sekretion stimuliert werden und dann der Einfluß der erhöhten FFS auf diese STH Werte untersucht werden.

HANSEN (62) konnte weder bei gesunden Jugendlichen noch bei Diabetikern nach Erhöhung der FFS durch Lipidfusion bei gleichzeitiger Heparingabe einen Einfluß auf die durch körperliche Arbeit induzierte STH Sekretion feststellen.

Dagegen fanden BLACKARD et al. bei Untersuchungen, die zunächst an Affen durchgeführt wurden, gegenteilige Ergebnisse (59). Auch die weiteren Untersuchungen am Menschen zeigten die gleichen Ergebnisse (60). Die STH Sekretion wurde hier durch Arginin-Infusion bzw. durch Insulingabe stimuliert, die Erhöhung der freien Fettsäuren wurde durch Lipid- und Heparingabe hervorgerufen. Bei der durch Insulin stimulierten STH Sekretion konnte die Erhöhung der freien Fettsäuren diese zwar vermindern, aber nicht vollständig unterdrücken. Dieses war aber bei der durch Arginin stimulierten Sekretion der Fall. Verschiedene Mechanismen scheinen hier also vorzuliegen.

Bei diesen Untersuchungen wurde auch aufgezeigt, daß allein die Erhöhung der FFS und nicht die Erhöhung der Triglyceride den inhibitorischen Effekt ausüben.

Gleiche Ergebnisse fanden auch FINEBERG et al. (71), die ebenfalls die Erhöhung der Fettsäuren mit Lipiden bei gleichzeitiger Heparingabe bewirkten, während die STH Sekretion durch Argininingabe stimuliert wurde.

In dieser Arbeit wurde zur Stimulierung der STH Sekretion die Insulin induzierte Hypoglykämie benutzt. Die Möglichkeit einer direkten Wirkung der die FFS erhöhenden Substanzen auf die STH Sekretion wurde dadurch weitgehend ausgeschlossen, daß einmal durch Noradrenalin die intrazelluläre, zum anderen durch Lipide bei gleichzeitiger Heparingabe die extrazelluläre Lipolyse stimuliert wurde.

Die Ergebnisse zeigen, daß die STH Sekretion durch die erhöhten FFS Spiegel zwar vermindert wird, aber nicht vollständig unterdrückt werden kann. Die Unterdrückung der Sekretion bei der Lipidgabe war (bei 180 Minuten mit $p < 0,05$ signifikant) im ganzen niedriger als bei der Erhöhung der FFS durch Noradrenalininfusion. Da der FFS Spiegel nach der Insulingabe bei der Lipidinfusion im Gegensatz zur Noradrenalininfusion bedeutend weniger sank und auch während des ganzen Versuchsverlaufes weit (zum Teil signifikant) höher lag, liegt die Schlußfolgerung nahe, daß die Unterdrückung der STH Sekretion mit der Höhe des FFS Spiegels korreliert.

Die Erhöhung der STH Werte vor Infusionsbeginn ist als Antwort auf den Streß, der durch das Legen der Kanülen un die Versuchssituation verursacht wurde, anzusehen. Zum Zeitpunkt der Insulininjektion lagen aber bei allen Versuchspersonen die STH Werte im Normbereich.

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit, die mit verschiedenen Methoden eine signifikante Erniedrigung der STH Sekretion durch noch im physiologischen Bereich erhöhte FFS-Spiegel nachweisen konnte, liegt eine Wechselwirkung zwischen der FFS-Konzentration im Plasma und der STH Sekretion in Form eines negativen Rückkoppelungsmechanismus vor. Es zeigt sich eine Beziehung zwischen der Höhe der FFS-Konzentration und dem Maß der Erniedrigung der STH Sekretion, eine vollständige Unterdrückung konnte

aber in keinem Fall erreicht werden.
Im Gegensatz zu der bekannten Wirkung von Adrenalin auf die STH Sekretion (72, 16) konnte zwar bei der Noradrenalingabe eine insgesamt etwas erniedrigte Basalsekretion von STH beobachtet werden, doch zeigte sich bei der vorliegenden Versuchsanordnung kein signifikanter Unterschied.

Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Quabbe bin ich für die Überlassung des Themas sowie für seine Beratung und Leitung bei der Abfassung der Arbeit sehr zu Dank verbunden.

Die Versuche wurden unter seiner Aufsicht im Klinikum Steglitz der FU Berlin durchgeführt.

Literaturverzeichnis

1 Berman, M.D.
The glands, regulating personality
The Macmillan Company New York (1928) 2. Ausgabe

2 Evans, H.M., Simpson, M.E., Marx, W., Kibrick, E.
Bioassay of the pituitary growth hormone. Width of the proximal epiphyseal cartilage of the tibia in hypophysektomied rats
Endocrinology 32, 13 (1943)

3 Greenspan, F.S., Li, C.H., Simpson, M.E., Evans, H.M.
Bioassay of the hypophyseal growth hormone: The tibia test
Endocrinology 45, 445 (1949)

4 Yalow, R.S., Berson, S.A.
Immunoassay of endogeneous plasma insulin in man
J. clin. Invest. 39, 1157 (1960)

5 Utiger, R.D., Parker, M.L., Daughaday, W.A.
Studies of human growth hormone I. A radioimmunoassay for human growth hormone
J.clin.Invest. 41, 254 (1962)

6 Hunter, W.M., Greenwood, F.C.
Radio-immuno-electrophoretic assay for human growth hormone
Acta endocr. Supp. 67, 59 (1962)

7 Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S., Berson, S.A.
Immunoassay of human growth hormone in plasma
Nature 199, 784 (1963)

8 Li, C.H.
Primary structure of growth hormone
Arch.Biochem., 133, 70 (1969)

9 Li, C.H., Liu, W.K., Dixon, J.S.
Human pituitary growth hormone.XII: The amino acid sequence of the hormone
J.Amer.chem.Soc. 88, 2050 (1966)

10 Li, C.H., Dixon, J.S.
The primary structure of the hormone: Revision
Arch.Biochem. 146 (1971)

11 Grumbach, M.M.
Growth hormone and growth
Pediatrics 37, 245 (1966)

12 Schally, A.V., Müller, E.E., Arimura, A., Bowers, L.Y. Saito, T., Tedling, T.W., Sawona, S., Pizzolato, P.
Releasing factors in human hypothalamic and neurophysical extracts
J.Clin.Endocr. 27, 755 (1967)

13 Reichlin, S.
Neuroendocrinology
New Engl.J.Med. 269, 1182 (1963)

14 Abrams, R.L., Parker, M.L., Blanco, S., Reichlin, S. Daughaday, W.H.
Hypothalamic regulation of growth hormone secretion
Endocrinology 78, 605 (1966)

15 Brazeau, P., Burger, W.V., Butcher, N.L., Guillemin, J.R.
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone
Science 179, 77 (1973)

16 Massara, F., Strumia, E.
Increase in plasma growth hormone concentration in man after infusion of adrenalin-propanolol
J.Endocr. 47, 95 (1970)

17 Geller, J., Lohr, A.
Identification and measurement of growth hormone extracts of human urin
J.Clin.Endocr. 23, 1107 (1963)

18 Glick, M.S., Roth, J., Lonergan, E.T.
Survival of endogenous growth hormone in plasma
J.Clin.Endocr. 24, 501 (1964)

19 Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S., Berson, S.A.
The regulation of growth hormone secretion
Recent.Progr.Hormone Res. 21, 241 (1965)

20 Frantz, A.G., Rabkin, M.T.
Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone
J.Clin.Endocr. 25, 1470 (1965)

21 Merimee, T.J., Burgess, J.A. Rabinowitz, D.
Sex-determined variation in serum insulin and growth hormone response to amino acid stimulation
J.Clin.Endocr. 26, 791 (1966)

22 Quabbe, H.J., Helge, H., Kubicki, S.
Nocturnal growth hormone secretion
Acta endocr. 67, 767 (1971)

23 Merimee, T.J., Lillicrap, D.A., Rabinowitz, D.
Effect of arginin on serum levels of human growth hormone
Lancet 7414, 668 (1965)

24 Knopf, R.F., Conn, J.W., Fajans, S.S., Floyd, J.C., Guntschie, E.M., Rull, J.A.
Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids
J.Clin.Endocr. 25, 1140 (1965)

25 Blackard, W.G., Hubbel, G.J.
Stimulatory effect of exogenous catecholamines on plasma HGH concentrations in presence of beta adrenergic blockade
Metabolism 19, 547 (1970)

26 Kohler, P.O., O'Mallay, B.W., Rayfort, P.L., Lipsett, M.B., Odell, W.D.
Effect of pyrogen on blood levels of pituitary trophic hormones. Oberservations on the usefulness of the growth hormone response in the detection of pituitary disease
J.Clin.Endocr. 27, 219 (1967)

27 Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S., Berson, S.A.
Secretion of human growth hormone: physiologic and experimental modification
Metabolism 12, 577 (1963)

28 Schalch, D.S.
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man
J.Lab.Clin.Med. 69, 256 (1967)

29 Greenwood, F.C., Landon, J.
Growth hormone secretion in response to stress in man
Nature 210, 540 (1966)
J.Clin.Path. 19, 284 (1966)

30 Hunter, W.M., Fonseka, C.C., Passmore, R.
The role of growth hormone in the mobilization of fuel for muskular exercise
Quart. J.exp.Physiol. 50, 406 (1965)

31 Hartog, M., Havel, R.J., Copinschi, G., Earll, J.M., Ritchie, B.C.
The relationship between changes in serum levels of growth hormone and mobilization of fat during exercise in man
Quart.J.exp.Physiol. 52, 86 (1967)

32 Marks, V., Howorth, N.
Plasma growth hormone levels in chronic starvation in man
Nature 208, 686 (1965)

33 Cahill, G.F., Herrera, G., Morgan, A.P., Soeldner, J.S., Steinke, J., Levy, P.L., Reichard, G.A.jr., Knipis, D.M.
J.clin.Invest. 45, 1751 (1966)

34 Gagliardino, J.J., Martin, J.M.
Stimulation of growth hormone secretion im monkeys by adrenalin, pitressin, and adenosin-3'5'-cyclic monophosphoric acid
Acta endocr. 59, 390 (1968)

35 Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S., Berson, S.A.
Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of growth hormone
Science 140, 987 (1963)

36 Weil, R.
Growth hormone and fat metabolism
Acta endocr. Supp. 98, 5 (1965)

37 Russel, J.A.
Effects of growth hormone on protein and carbohydrate metabolism
Amer.J.clin. Nutr. 5, 404 (1957)

38 Hunter, W.M., Clarke, B.F., Duncan, L.J.P.
Plasma growth hormone after an overnight fast and following glucose loading in healthy and diabetic subjects
Metabolism 15, 596 (1966)

39 Li, C.H., Tanaka, A., Pickering, B.T.
Human pituitary growth hormone VII.: In vitro lipolytic activity
Acta endocr. Supp. 90, 155 (1964)

40 Luft, R., Cerasi, E., Madison, L.L., von Euler, U.S. Della Casa, L., Roovete, A.
Effect of a small decrease in blood-glucose on plasma-growth-hormone and urinary excretion of katecholamines in man
Lancet 7457, 254 (1966)

41 Evans, H.M., Long, J.A.
The effect of the anterior lobe administered intra-pertioneally upon growth, maturity, and oestrous cycles of the rat
Anat.Rec. 21, 62 (1921)

42 Knobil, E., Hotchkiss, J.
Growth hormone
Ann.Rev.Physiol. 26, 47 (1964)

43 Bergenstall, D.M., Lipsett, M.B.
Metabolic effects on human growth hormone and growth hormone of other species in man.
J.clin.Endocr. 20, 1427 (1960)

44 Daughaday, W.H., Reeder, C.
Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysektomied rat cartilage by growth hormone
J.Lab.clin.Med. 68, 357 (1966)

45 Korner, A.
Growth hormone control of biosynthesis of protein and ribonucleic acid
Recent Progr. Hormone Res. 26, 47 (1964)

46 Cheek, D.B., Powell, G.K., Skott, R.E.
Growth of muscle cells (size and number) and liver DNA in rats and Snell Smith mice with insufficient pituitary, thyreoid, or testicular function
Bull.Johns Hopk.Hosp. 117, 306 (1965)

47 Korner, A.
Anabolic action of growth hormone
Ann.N.Y.Acad.Sc. 148, 408 (1968)

48 Korner, A.
Growth hormone control of protein synthesis
Internat.Symp. of Growth Horm., Abstr.Nr. 16 Mailand (1967)

49 Hall, K.
Human somatomedin
Acta Endocr. Supp. 163, (1972)

50 Raben, M.S., Hollenberg, C.H.
Effect of growth hormone on plasma fatty acids
J.clin.Invest. 38, 484 (1959)

51 Winegrad, A.I., Shaw, W.N., Lukens, F.D., Stadie, W.C., Renold, A.E.
Effects of growth hormone in vitro on the metabolism of glucose in rat adipose tissue
J.Biol.Chem. 234, 1922 (1959)

52 Rabinowitz, D., Klassen, G.A., Zierler, K.L.
Effect of human growth hormone in muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of man
J.clin.Invest. 44, 51 (1965)

53 Greenbaum, A.L., McLean, P.
The mobilization of lipid by anterior pituitary growth hormone
Biochem.J. 54, 407 (1953)

54 Fain, J.N. Kovacev, V.P., Scow, R.O.
Effect of growth hormone and dexamethason on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat
J.Biol.Chem. 240, 3522 (1965)

55 Brown, J., Sato, A.
Effect of growth hormone and glucose on fatty acid utilisation in human subjects
Clin.Res. 12, 88 (1964)

56 Hartog, M., Gaafer, M.A., Fraser, R.
Effect of corticosteroids on serum growth hormone
Lancet 7356, 376 (1964)

57 Li, C.H., Simpson, M.E., Evans, H.M.
Influence of growth and adenocorticotropic hormones on the body composition of hypophysectomiced rats
Endocrinology 44, 71 (1949)

58 Roth, J., Glick, S.M., Cuatrecasas, P., Hollander, C.S.
Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion
Ann.Int.Med. 66, 760 (1967)

59 Blackard, W.G., Boylen, C.T., Hinson, T.C., Nelson, N.C.
Effects of lipid and ketone infusions on insulin-induced growth hormone elevations in rhesus monkeys
Endocrinology 85, 1180 (1969)

60 Blackard, W.G., Hull, E.W., Lopez, S.A.
Effect of lipids on growth hormone secretion in man
J.clin.Invest. 50, 1439 (1971)

61 Baylis, E.M., Greenwood, F., James, V., Jenkins, J., Landon, J., Marks, V., Samols, E.
An examination of the control mechanisms postulated to control growth hormone secretion in man
In Pecile, A. and Muller, E (Eds.): Proceedings of the first International Symposium on Growth Hormone, Milan, Experta Med. 1968, p.89

62 Hansen, A.P.
The effect of intravenous infusion of lipids on the exercised induced serum growth hormone rise in normal and iuvenile diabetics
Scand.J.Cli.Lab.Invest. 28, 207 (1971)

63 Tsushima, T., Sakuma, M., Irie, M.
Effect of changes in plasma free fatty acid levels on secretion of human growth hormone
Endocr.Jap. 17, 369 (1970)

64 Maickel, R., Sussmann, H., Yamada, K., Brodie, B.
Control of adipose tissue lipase activity by the sympatic nervous system
Science 2, 210 (1963)

65 Robinson, D.S., Harris, P.M.
The production of lipolytic activity in the circulation of the hind limb in response to heparin
Quart.J.Exper.Physiol. 44, 80 (1959)

66 Dole, V.P., Meinertz, H.
Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues
J.clin.Invest. 35, 150 (1956)
J.Biol.Chem. 235, 2595 (1960)

67 Schalch, D.S., Parker, M.L.
A sensitive double antibody immunoassay for human growth hormone in plasma
Nature 203, 1141 (1964)

68 Quabbe, H.J.
Radioimmunologische Bestimmung von Wachstumshormon im Plasma des Menschen
Z.klin.Chem. 7, 259 (1969)

69 Quabbe, H.J.
Radioimmunologische Bestimmung von Proteohormonen
Med.Lab. 20, 6 (1967)

70 Quabbe, H.J., Bratzke, H.J., Siegers, U., Elban, K.
Studies on the relationship between plasma free fatty acids and growth hormone secretion in man
J.Clin.Invest. 51, 2388 (1972)

71 Fineberg, S.E., Horland, A.A., Merimee, T.J.
Free fatty acids concentrations and growth hormone secretion in man
Metabolism 21, 491 (1972)

72 Blackard, W.G., Heidingsfelder, S.A.
Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion
J.clin.Invest. 47, 1407 (1968)

Lebenslauf

Als zweites von drei Kindern wurde ich, Hansjürgen Reinhold Walter, als Sohn des Arztes Dr. Willi Bratzke und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Ehrentraut, am 19. Mai 1946 in Hamburg geboren.

Ein Jahr später erfolgte der Umzug nach Berlin, wo ich bis heute wohnen blieb.

1951 wurde ich eingeschult, besuchte sechs Jahre die Grundschule und wechselte dann zum Schadow-Gymnasium über, auf dem ich den humanistischen Zug wählte und 1966 das Abitur bestand.

Am 26.5.1966 wurde ich an der humanmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert, bestand im WS 1967/68 das Vorphysikum und drei Semester später das Physikum.

Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 17.8.1972 mit der Gesamtnote "Gut".

Nach je viermonatiger Tätigkeit als Medizinalassistent auf einer Inneren, Chirurgischen und Dermatologischen Abteilung verschiedener Berliner städtischer Krankenhäuser begann ich nach erfolgter Approbation am 1.1.1974 als Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Rechtsmedizin der FU Berlin, an dem ich seit dieser Zeit ununterbrochen tätig bin.